

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-131114

(43)Date of publication of application : 24.05.1989

(51)Int.Cl. A61K 31/41
 A61K 31/41
 A61K 31/41
 // C07D293/10

(21)Application number : 63-212002

(71)Applicant : DAI ICHI SEYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 26.08.1988

(72)Inventor : SHIBANO TOSHIRO
 TOMIKAWA MUNEHIRO
 MASAYASU HIROYUKI

(30)Priority

Priority number : 36221478 Priority date : 28.08.1987 Priority country : JP

(54) REMEDY FOR CARDIAC DISEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy for cardiac disease effective in improving cardiac function and ameliorating myocardial necrosis, by using 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-one as an active component.

CONSTITUTION: The objective agent can be produced by using 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-one or its salt as an active component, compounding with additives such as lubricant, disintegrant, binder or vehicle and converting into a drug by conventional method. It can be used in the form of tablet, capsule, powder, grain, etc. The daily dose for adult is 100W2,000mg, preferably 200W1,000mg for oral administration. It is useful as a preventive and remedy for cardiac diseases such as myocardial infarction, arrhythmia, cardiac insufficiency and stenocardia.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-131114

⑬ Int. Cl. 4
A 61 K 31/41

識別記号
ABN
ABQ
ABS

庁内整理番号
7375-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)5月24日

// C 07 D 293/10

7431-4C 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全2頁)

⑮ 発明の名称 心臓疾患治療剤

⑯ 特 願 昭63-212002

⑰ 出 願 昭63(1988)8月26日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)8月28日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭62-214789

㉑ 発 明 者 芝 野 俊 郎 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉒ 発 明 者 富 川 宗 博 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉓ 発 明 者 政 安 裕 之 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 第一製薬株式会社内

㉔ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

心臓疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3

(2H)-オン又はその生理学的許容塩を有効成分とする心臓疾患の予防及び治療剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を有効成分とする心臓疾患の予防及び治療剤に関する。

<従来の技術>

従来の心臓疾患用剤としては、カルシウムブロッカー、β-ブロッカー、冠血管拡張剤、強心剤等があげられる。しかしながら、これらの薬剤は未だ臨床的に充分満足できるものではない。

化合物Aはグルタチオンペルオキシダーゼ阻害作用及び抗炎症作用を有することが知られて

いる(バイオケミカル ファーマコロジー Vol133, No20, 3235~3239及び3241~3245(1984))。しかしながら、かかる作用は心臓疾患の治療及び予防効果と関連性を有するものではない。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者等は、新規な心臓疾患の治療剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明は、化合物A又はその生理学的許容塩を有効成分とする心臓疾患の予防及び治療剤に関する。

本発明にかかわる心臓疾患としては、心筋梗塞、不整脈、心不全、狭心症等をあげることができ、中でも好ましい治療効果を期待しうるものとして心筋梗塞、心不全、不整脈等をあげることができる。

化合物A又はその生理学的許容塩を含有する製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤等をあげることができる。これらの製剤は化合物A又はその生理学的許容塩を滑沢剤、崩壊剤、結合

剤、賦形剤等の添加剤と共に公知の製剤技術を用いることにより製造することができる。製剤の具体的処方例を以下に示す。

錠 剤

化合物 A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぷん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

計 122mg

化合物 A 又はその生理学的許容量は通常経口又は非経口投与され、その投与量は通常成人 1 人当たり経口投与の場合 100~2000mg/日、好ましくは 200~1000mg/日であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

化合物 A の毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記 LD₅₀ (mg/kg) 値で示されるように極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見としても副作用的問題となるものは認められなかった。

梗塞モデルを作製した。冠動脈結紮 3 時間後に結紮を解除して閉胸し、その 2 日後の心筋壊死の程度と心機能を観察した。本モデルに対して、冠動脈結紮 1 時間前、結紮解除 2 時間後、及び結紮解除 1 日後に化合物 A を 0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁剤として 100mg/kg の投与量で経口投与した。病態対象群には 0.5%カルボキシメチルセルロース液のみを経口投与した。更に、無処置動物も対照（無処置群）とした。

心機能については頸動脈よりポリエチレン製カテーテルを左心室内に挿入して左心室内圧・次微分/左心室内圧を測定した。

又、心筋壊死は、心機能測定後に心臓を摘出して灌流し、トリフェニルテトラゾリウムで染色して非染色部位の面積として算出した。

更に、冠動脈結紮解除 2 日後に採血して血清中のクレアチンホスホキナーゼ含量を測定し、これも心筋壊死の指標とした。

心機能に関しては、病態対象群では無処置群に比べ 81% の低下が観察されたが、化合物 A を投与

表 1 急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 6810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6810
	i.p.	580

<発明の効果>

化合物 A は、心臓疾患の実験モデル例えば、心筋梗塞モデル、心不全モデル、不整脈モデル等において優れた心機能改善作用、心筋壊死改善作用等を示した。従って、化合物 A 又はその生理学的許容量は心臓疾患の予防及び治療剤として優れたものである。

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例

51c:SD 系雄性ラット (8 週令、体重 215~230g) をウレタン、 α -クロプロースにて麻酔し、人工呼吸下に開胸した。冠動脈を結紮して心筋

することによりその低下分に対し 38% の回復が観察された。

又、心筋壊死面積 については、化合物 A を投与した群では病態対照群に対し 28% の減少が観察された。更に、血清クレアチンホスホキナーゼ含量については、化合物 A を投与した群では病態対照群に対し 48% の減少が観察された。

以上のことから、化合物 A は心臓疾患の代表的モデルである心筋梗塞モデルにおいて、心機能改善効果、心筋壊死改善効果を示すことが確認された。